



FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

# **"Utilização dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINES) em Medicina Dentária: Indicações, Contra-Indicações e Efeitos Adversos"**

## **A Autora:**

Ana Clara Ribeiro de Sousa Verdasca

N.º de Estudante: 201102612

Correio Electrónico: [mimd11018@fmd.up.pt](mailto:mimd11018@fmd.up.pt)

## **O Orientador:**

Pedro de Sousa Gomes

*Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto*

## **A Coorientadora:**

Maria Helena Raposo Fernandes

*Professora Catedrática da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto*

Porto, 2015

## Agradecimentos

*Ao meu orientador, Professor Pedro Gomes, e à minha coorientadora,  
Professora Helena Fernandes, por toda a disponibilidade e ajuda  
prestadas.*

*A ti Mãe, Pai, Patrícia e Kiki pelo apoio incondicional, pelo amor, pelo  
carinho, suporte e compreensão. Por me ajudarem sempre, em todos os  
momentos. Sem vocês, não seria nada!*

*A ti, Avó Emília e a ti, Avô José, por sempre acreditarem que era possível,  
por torcerem sempre por mim e por todo o apoio. Avô, vamos lutar até ao  
fim!*

*A ti, Afonso, por seres incansável no apoio, no amor e na compreensão. Por  
todos os momentos e por me ajudares a crescer e a ser melhor.*

*A ti, Marco da Silva, meu bins, companheiro desta viagem e da vida. Por  
me apoiares nesta caminhada e por sempre me teres ajudado,  
incondicionalmente.*

*A todos os amigos que fiz durante esta jornada, sem dúvida que seguem  
comigo para a vida.*

*And for you, my angel, hope you're watching over me, J\*.*

## Índice

1. Índice de Abreviaturas.....	4
2. Resumo.....	5
3. Palavras-Chave.....	5
4. Introdução.....	7
5. Discussão.....	9
5.1 Fisiopatologia da dor e da inflamação.....	9
5.2 Dor em Medicina Dentária.....	12
5.3 Anti-inflamatórios.....	13
5.4 Anti-inflamatórios Não Esteróides.....	14
5.5 Mecanismo de Ação dos AINES.....	18
5.6 AINES em Medicina Dentária.....	26
5.6.1 AINES e Tratamento Periodontal.....	27
5.6.2 AINES e Ortodontia.....	27
5.6.3 AINES e Cirurgia Oral.....	28
5.6.3 AINES e Dor Orofacial Crónica.....	29
5.6.4 AINES e Endodontia.....	30
6. Conclusão.....	31
7. Bibliografia.....	32
8. Anexos.....	36

## **1. Índice de Abreviaturas**

**AAS** – *Ácido Acetilsalicílico*

**AINES** – *Anti-Inflamatórios Não Esteróides*

**AVC** – *Acidente Vascular Cerebral*

**COX** – *Cicloxygenase*

**COX-1** – *Cicloxygenase 1*

**COX-2** – *Cicloxygenase 2*

**COX-3** – *Cicloxygenase 3*

**DNA** – *Ácido Desoxirribonucleico*

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GC** – *Glicocorticoides*

**Ic<sub>50</sub>** – *Concentração de Inibição Média*

**IECAS** – *Inibidores da Conversão da Angiotensina*

**IL- 1** – *Interleucina 1*

**IL – 2** – *Interleucina 2*

**LOX** – *Lipoxigenase*

**PGD<sub>2</sub>** – *Prostaglandina D<sub>2</sub>*

**PGE<sub>2</sub>** – *Prostaglandina E<sub>2</sub>*

**PGG<sub>2</sub>** – *Prostaglandina G<sub>2</sub>*

**PGI<sub>2</sub>** – *Prostaglandina I<sub>2</sub>*

**RNA** – *Ácido Ribonucleico*

**TXA<sub>2</sub>** – *Tromboxano A<sub>2</sub>*

## 2. Resumo

Os Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINES) estão entre os fármacos mais comumente prescritos na área médica, particularmente em Medicina Dentária, como forma de solucionar patologias de origem inflamatória. Estão indicados em diversas especialidades como a Periodontologia, a Ortodontia, a Endodontia e Cirurgia Oral o que torna imperterível ao Médico Dentista conhecer os mecanismos pelos quais os AINES exercem as suas funções bem como os esquemas posológicos mais indicados para as diversas situações clínicas. Contudo, estes apresentam também diversas contra-indicações e efeitos adversos que importam entender, uma vez que estes podem limitar o seu uso na prática clínica diária.

**Objectivo:** Este artigo de revisão bibliográfica tem como objetivo não só descrever as diversas utilizações a nível médico-dentário deste grupo de fármacos como também reunir informações acerca de possíveis limitações do seu uso na prática clínica

## 3. Palavras-Chave

As palavras-chave utilizadas foram Anti-Inflamatórios Não Esteróides, AINES, Medicina Dentária, Indicações, Efeitos Adversos e Contra-Indicações.

## Abstract

Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) are amongst the most commonly prescribed drugs in the medical area, particularly in dentistry as a way to solve inflammatory pathologies. These drugs are indicated in diverse specialties like periodontology, orthodontics, endodontics, and oral surgery, making it essential for the dentist to know the ways by which the NSAIDs work as well as the dosage schemes most adequate for each clinical situation. However, these drugs also come with diverse contraindications and adverse side effects that one must understand, since they can limit their use in the daily clinical practice.

**Objective:** This systematic review's objective is not only to describe the diverse applications of these drugs in the medical-dental practice, but also to gather information about possible limitations in its clinical usage.

## **Keywords**

The keywords used were Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs, Dentistry, indications, adverse effects and contraindications.

## **4. Introdução**

Os Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) pertencem ao grupo farmacêutico dos anti-inflamatórios.<sup>1</sup> Estes fármacos estão entre os medicamentos mais utilizados em todo o mundo, sendo prescritos em diversas áreas clínicas na resolução de patologias dolorosas e/ou de base inflamatória.<sup>1,2</sup>

A inflamação consiste num mecanismo natural de defesa desencadeado pelo nosso organismo quando lhe são infligidas agressões/danos de natureza física, química ou infecciosa.<sup>1,3</sup> O processo inflamatório tem como principal finalidade delimitar a área afetada permitindo que esta possa ser convenientemente reparada e regenerada.<sup>3</sup>

No entanto, para além destes benefícios, o processo inflamatório desencadeia dor, edema e disfunção que resultam em desconforto e prejuízo funcional para o indivíduo, sendo necessário recorrer a fármacos que tenham a capacidade de controlar estes efeitos, como é o caso dos AINES.<sup>3</sup>

Com o uso deste grupo de anti-inflamatórios pretende-se obter clinicamente a diminuição da dor, eritema, edema, hipertermia e também recuperar a capacidade funcional dos tecidos que sofreram agressão.<sup>1</sup>

De facto, a maioria das odontalgias estão relacionadas com processos inflamatórios agudos, assumindo-se os AINES como os fármacos mais comumente utilizados para a resolução destes episódios.<sup>1</sup> O uso destes medicamentos é transversal a diversas áreas da Medicina Dentária, de que são exemplos a Periodontologia, a Cirurgia Oral, a Ortodontia e a Endodontia.<sup>4</sup>

Em Medicina Dentária, os anti-inflamatórios não esteróides constituem um pilar na resolução e tratamento da dor de carácter agudo<sup>1,4</sup>, auxiliando também no tratamento da dor orofacial de natureza crónica, servindo como coadjuvantes no tratamento da doença periodontal, no tratamento da dor de origem endodôntica e na minimização da dor e do edema decorrente de um procedimento cirúrgico oro-dentário.<sup>4</sup>

Assim, o conhecimento dos mecanismos pelos quais atuam e os esquemas posológicos mais indicados para cada situação são de suma importância na prática clínica do Médico Dentista.<sup>1,3,4</sup>

Contudo, as repercussões dos AINES a nível do tecido ósseo quando aplicados no tratamento de certas patologias médico-dentárias é ainda controverso, não existindo consenso quanto às possíveis repercussões na dinâmica deste tecido.<sup>2,5</sup>

Este artigo de revisão bibliográfica tem como objetivo não só descrever as diversas utilizações a nível médico-dentário deste grupo de fármacos como também reunir informações acerca de possíveis limitações do seu uso na prática clínica.



## **5. Discussão**

### **5.1 Fisiopatologia da Dor e Inflamação**

O processo inflamatório consiste num mecanismo natural de defesa desencadeado pelo organismo como resposta a agressões/danos que lhe são infligidos<sup>1</sup>. Trata-se de um fenómeno biológico único observável no tecido conjuntivo dotado de vascularização<sup>1</sup> e apresenta-se como um mecanismo fundamental à sobrevivência dos organismos.<sup>6</sup> Sem o processo inflamatório, as lesões nos tecidos teriam dificuldade em cicatrizar e as infeções poderiam passar despercebidas, o que perpetuaria os processos infecciosos no organismo.<sup>6</sup>

O conceito de “Inflamação”, etimologicamente, tem diversas origens, como são exemplos o latim “enflammare”, do inglês medieval “enflamme” e do francês medieval “enflamm” que significam “estar em chamas”.<sup>7</sup> De facto, a inflamação consiste num processo de elevada complexidade que requer uma resposta coordenada e regulada a partir dos vasos sanguíneos, de elementos celulares e mediadores químicos, quer de origem plasmática, quer de origem celular.<sup>1,6</sup>

As agressões infligidas aos tecidos podem ter diversas origens, resultando de estímulos infecciosos (como agentes microbianos), de estímulos mecânicos, biológicos (como a necrose dos tecidos), térmicos (como uma queimadura), químicos (como alguns constituintes ambientais) e em resposta a fenómenos auto-imunes.<sup>1,6</sup> As lesões provocadas por estas agressões culminam com mudanças progressivas na área lesada.<sup>7</sup> Estas mudanças caracterizam-se pelo calor, rubor edema, dor e limitação ou mesmo perda da função (designados por sinais cardinais da inflamação)<sup>1,6,7</sup> e são resultantes das alterações vasculares verificadas nas áreas lesadas.<sup>7</sup>

As respostas vasculares e celulares observáveis durante a inflamação devem-se a fatores solúveis, também designados de mediadores inflamatórios. Qualquer que seja a agressão, esta irá desencadear a produção de mediadores inflamatórios, que são responsáveis por iniciar, amplificar e modular a resposta inflamatória.<sup>6</sup>

Numa primeira fase, a resposta do organismo à agressão é essencialmente vascular observando-se logo após ter ocorrido a agressão<sup>1</sup>, dado que este sistema irá servir de “veículo” ao abastecimento máximo de elementos celulares, proteínas plasmáticas e mediadores químicos que estão envolvidos na proteção do organismo,<sup>7</sup> desde o interior dos vasos sanguíneos, até ao local onde ocorreu a lesão<sup>6</sup>. Primeiramente, e após um breve momento de vasoconstrição, os capilares sanguíneos dilatam e relaxam,

o que permitirá que a microvasculatura circundante ao local da lesão fique congestionada com sangue (hiperemia ativa).<sup>7</sup> Concomitantemente à vasodilatação, verifica-se um aumento da permeabilidade dos capilares. Esta permeabilidade vai permitir que o sangue flua lentamente e se torne mais viscoso e que os leucócitos, presentes na zona central dos capilares, consigam aproximar-se do endotélio vascular (marginação), consigam aderir ao mesmo através de moléculas de adesão, complementares em ambas as superfícies celulares (adesão), e que de seguida alcancem o local da inflamação (diapedese e migração) para exercerem as suas funções.<sup>1,6</sup> Para além de leucócitos, também outras substâncias migram para o exterior dos vasos sanguíneos como diversas proteínas plasmáticas (como a albumina e fibrinogénio) e outras células sanguíneas (como as hemácias) e formam, globalmente, o exsudado inflamatório que forma o edema característico da inflamação.<sup>6</sup> Este edema torna-se duro e firme devido ao efeito de coagulação potenciado pela ação do exsudado sobre o fibrinogénio extravasado. Deste modo, permite-se que a área inflamada seja rodeada e isolada do resto do organismo, impedindo a disseminação do processo inflamatório.<sup>10</sup> Todos estes fenómenos são desencadeados devido à libertação de fatores humorais como a histamina, que é um mediador inflamatório produzido pelos basófilos e mastócitos.<sup>6</sup>

Este aumento da permeabilidade pode variar, consoante a intensidade do agente agressor. Se a intensidade da lesão for branda, a permeabilidade dos capilares dura entre 10 a 15 minutos, envolve capilares de porte pequeno e médio, é principalmente orientado pela histamina e normalmente resolvida com anti-histamínicos.<sup>7</sup> Por outro lado, se a intensidade da lesão for mais severa, a migração celular e proteica sofre um atraso temporal podendo durar entre algumas horas a dias.<sup>6</sup> Os mediadores responsáveis por esta resposta mais tardia são, entre outros, a bradicinina, os leucotrienos e as prostaglandinas.<sup>7</sup> Este tipo de resposta exagerada normalmente, só é resolvida recorrendo à administração de fármacos como os salicilatos e glicocorticoides.<sup>7</sup>

Quando uma determinada agressão atinge as membranas celulares, desencadeia-se uma cascata de reações que culminam com a formação de tromboxanos e prostaglandinas, designados globalmente por prostanóides.<sup>8</sup> Após esta lesão, algumas citocinas inflamatórias, como a interleucina-1, ativam a fosfolipase A<sub>2</sub>, uma enzima presente nos leucócitos e nas plaquetas, que irá degradar os fosfolípidos presentes nas membranas, o que dará origem a um ácido gordo, o ácido araquidónico.<sup>8,9</sup> Consoante a enzima que metabolizar o ácido araquidónico, obtêm-se ou leucotrienos ou

prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos.<sup>9</sup> A enzima responsável por metabolizar este ácido gordo e obter leucotrienos é a lipoxigenase (LOX), enquanto a ciclooxigenase (COX) é responsável pela produção de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos.<sup>1,9</sup> Os leucotrienos são substâncias com elevado poder quimiotático e quimiocinético sendo também responsáveis por coadjuvar a manutenção da permeabilidade vascular.<sup>1</sup> Na reação catalisada pela ciclooxigenase e antes da formação dos produtos finais existem diversas reações intermédias. Inicialmente, por oxigenação, formam-se dois produtos instáveis, primeiro a PGG<sub>2</sub> e depois por redução desta, a PGH<sub>2</sub>. De seguida, a PGH<sub>2</sub> é convertida pelas isomerases em diversos prostanóides (Prostaglandinas: PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> e no Tromboxano A<sub>2</sub>: TXA<sub>2</sub>).<sup>8,9</sup> Excetuando as hemácias, todas as células do organismo conseguem converter o ácido araquidónico nos seus intermediários, PGG<sub>2</sub> e PGH<sub>2</sub>.<sup>1</sup> As prostaglandinas podem atuar de forma autócrina ou parácrina e estão associados a dois tipos de recetores, os ligados à proteína G e os recetores nucleares.<sup>8</sup> Estes recetores encontram-se numa grande variedade de tecidos corporais como nos rins, no cérebro, no útero, nos olhos, nos pulmões e vias aéreas, no músculo liso da vasculatura, e em células como as plaquetas, os mastócitos e os macrófagos. Por isso, as prostaglandinas estão envolvidas em diversas reações no organismo como na inflamação, na ovulação, no parto, na coagulação sanguínea, na função renal, no processo de cicatrização, no tônus vascular, nas reações imunológicas no metabolismo ósseo e no desenvolvimento neuronal.<sup>8</sup>

Atualmente sabe-se que existem dois tipos de ciclooxigenases, a ciclooxigenase 1 (COX-1) e a ciclooxigenase 2 (COX-2).<sup>1,8</sup> Estas duas ciclooxigenases são duas isoformas homólogas, de peso molecular de 70 kD, que apresentam mecanismos semelhantes de metabolização do ácido araquidónico.<sup>8</sup> A COX-1 trata-se de uma enzima presente na maioria dos tecidos do organismo, apresentando grande atividade a nível da mucosa gástrica, nas plaquetas, nos rins e endotélio vascular. De facto, ela está envolvida na maioria dos processos de homeostase, como é o caso da manutenção das funções das plaquetas, da integridade da mucosa gástrica e do fluxo renal. Deste modo, esta enzima designa-se como uma enzima constitutiva, apresentando os seus níveis praticamente estáveis no organismo, embora possam sofrer um pequeno aumento em resposta a algumas hormonas e fatores de crescimento.<sup>1</sup> A COX-2 trata-se de uma enzima que normalmente é indetetável nos tecidos.<sup>8</sup> Contudo, a sua expressão aumenta consideravelmente em resposta a citocinas (IL-1 e IL-2), a fatores de crescimento, a

endotoxinas bacterianas e a fatores tumorais (TNF) em células como os macrófagos, os fibroblastos e os sinoviócitos.<sup>1,4,9</sup> Trata-se de uma enzima que se relaciona maioritariamente com processos inflamatórios e processos neoplásicos<sup>4</sup> (e.g. tumores do cólon, dos ossos e da cartilagem) tendo sido também encontrada no sistema nervoso como mediador da dor e da febre.<sup>1,5</sup> Sabe-se também que a COX-2 pode ser inibida por glucocorticoides e pelas interleucinas 4, 10 e 14.<sup>5</sup> Assim, esta apresenta-se como uma enzima indutível.<sup>1,8</sup>

Mais recentemente, foi proposta a possibilidade da existência de mais uma isoforma destas enzimas, a COX-3, que contrariamente às anteriores, não produziria nem prostaglandinas, nem tromboxanos, mas sim substâncias anti-inflamatórias, o que corroboraria a existência dos períodos de remissão observados em doenças com componente de inflamação crónica, como é o caso da artrite reumatoide.<sup>8</sup> Para além disso, postula-se ainda que a distribuição desta variante das COX se encontre distribuída principalmente no coração, na medula espinal e no córtex cerebral sendo esta mais sensível ao paracetamol.<sup>11</sup>

Ao processo inflamatório descrito associa-se, conforme referido, o fenómeno algico, importante em Medicina Dentária, sendo a dor um dos sinais cardinais neste processo. De facto, os prostanóides e outros mediadores inflamatórios produzidos durante a inflamação acumulam-se e executam a sensibilização periférica da dor, quer por diminuição do limiar dos nociceptores, quer por ativação direta dos mesmos.<sup>8,12</sup> Esta sensibilização irá desencadear hiperalgesia, ou seja, sensibilidade aumentada à dor e/ou alodinia, isto é, um estímulo é sentido como dor, embora não o seja.<sup>8</sup> Os nociceptores, após serem convenientemente sensibilizados, transmitem a informação algica através das fibras nervosas aferentes A delta e C em direção ao corno posterior da medula. Neste local, ocorrem sinapses entre estas fibras e os neurónios das lâminas I, II (se proveniente das fibras C) e V (se proveniente das fibras A delta) gerando a sensibilização a nível central da dor. Esta informação algica atinge ainda o córtex cerebral e o tálamo através do trato espinotalâmico.<sup>8,12</sup>

## **5.2 Dor em Medicina Dentária**

A dor apresenta-se como uma das principais razões pelas os quais os pacientes procuram tratamento médico-dentário.<sup>1,13</sup> Para além de evidenciar uma lesão tecidular, a

dor apresenta-se também como um obstáculo à maioria dos procedimentos dentários, atrasando a reparação tecidular após procedimentos cirúrgicos.<sup>14</sup>

Desta forma, é de crucial importância ao Médico Dentista diagnosticar e diferenciar as inúmeras formas e origens da dor, bem como conhecer e implementar estratégias eficazes para o seu controlo.<sup>13</sup> Para que seja efetuado um controlo adequado da dor médico-dentária importa primeiramente efetuar um diagnóstico correto, identificando não só as características da dor, como a sua causa. De seguida, efetua-se, caso se aplique, o tratamento dentário adequado ou então, caso a origem da dor seja devido a causas mais complexas, solicitar auxílio de outras especialidades.<sup>13</sup> O uso de fármacos para o controlo da dor dentária deve ficar reservado apenas para as situações que assim o requerem, funcionando como coadjuvantes ao tratamento dentário.<sup>13</sup>

Em Medicina Dentária, a dor pode ter diversas origens, podendo advir não só de patologias de origem dentária (como as cáries e inflamações pulpares), como também dos tecidos circundantes, como os tecidos moles (úlceras e lesões traumáticas) e do tecido ósseo.<sup>13,11</sup> O processo doloroso pode ainda resultar de procedimentos realizados em Medicina Dentária, como resultado, por exemplo, de um procedimento cirúrgico.<sup>13</sup> Estas condições álgicas são maioritariamente devidas a processos inflamatórios, sendo resultado de variados processos como sejam as infeções e o trauma.<sup>13</sup> Caso haja infeção, por vezes é recomendado o uso simultâneo de antibióticos. Caso a etiologia seja exclusivamente inflamatória, o uso de fármacos com capacidade anti-inflamatória é adequado e indicado, não só em condições agudas como também no tratamento de doenças crónicas (como a dor orofacial e a doença periodontal).<sup>13,15</sup>

### **5.3 Anti-Inflamatórios**

Os anti-inflamatórios, na sua generalidade, são fármacos que atuam fundamentalmente inibindo a biossíntese de prostanóides e leucotrienos, sendo utilizados em enfermidades associadas a processos de origem inflamatória. Estes são medicamentos que visam apenas minorar os sintomas provocados pela inflamação não interferindo, contudo, na etiologia ou decurso da patologia que se encontra subjacente, atuando inespecificamente na inflamação.<sup>16</sup> Os fármacos que apresentam esta capacidade de interferir no processo inflamatório podem ser subdivididos em dois grandes grupos, os anti-inflamatórios não esteroides e os anti-inflamatórios esteroides, também denominados de corticosteróides, que possuem carácter hormonal.<sup>16</sup>

#### **5.4 Anti-inflamatórios não esteróides**

Relativamente aos AINES, estes apresentam-se com um grupo muito diversificado de medicamentos, incluindo os fármacos com capacidade analgésica, anti-inflamatória e antipirética.<sup>1,9</sup>

Desde 1899, ano em que foi introduzido no mercado o ácido acetilsalicílico (AAS), (vulgo Aspirina®) que este medicamento se assume como o fármaco padrão desta classe farmacológica.<sup>17,18,19</sup> De facto, dependendo da dose em que é administrado, o AAS, possui eficácias distintas. Entre 20 e 100 mg apresenta efeito de antiagregante plaquetário, entre 500 e 650 mg apresenta preferencialmente efeito analgésico e quando administrado entre 4 a 5 gramas diárias revela atividade anti-inflamatória.<sup>1,18,20</sup> Contudo, e embora este fármaco se assuma como o protótipo desta classe, existem muitos outros fármacos que, pertencentes a diferentes famílias químicas, integram os AINES.<sup>19</sup>

A tabela I reúne as diferentes classes químicas e os AINES que integram cada uma delas:<sup>1</sup>

<b>Classes Químicas</b>	<b>Fármacos</b>
<b>Derivados do ácido salicílico</b>	Ácido Acetilsalicílico Diflunisal Salicilato de Sódio
<b>Derivados do ácido fenilacético</b>	Aceclofenac Diclofenac Tolmetina Sulindac
<b>Derivados do ácido pirrolacético</b>	Acemetacina Etodolac Indometacina Tolmetina Sulindac
<b>Derivados do ácido fenilpropiónico</b>	Cetoprofeno Fenoprofeno Flurbiprofeno Ibuprofeno Naproxeno Oxaprozim
<b>Derivados antranílicos</b>	Ácido meclofenâmico Ácido mefenâmico
<b>Derivados pirazolónicos</b>	Azapropazona Fenilbutazona
<b>Oxicams</b>	Meloxicam Piroxicam Tenoxicam
<b>Alcanolonas</b>	Nabumetona
<b>Sulfonalidas</b>	Nimesulida
<b>Derivados para-aminofenólicos</b>	Paracetamol (acetaminofeno)
<b>Benzenesulfonamidas</b>	Celecoxibe Rofecoxibe

Já a tabela II resume os AINES mais comumente prescritos, bem como a dose, a posologia e a idade mínima recomendada para o seu uso:<sup>1,9,21,22</sup>

Princípio Ativo	Nome Comercial	Apresentação Farmacêutica	Indicações	Posologia aconselhada Adultos	Posologia aconselhada Crianças
<b>Ácido Acetilsalicílico</b>	Aspirina®	Comprimidos	- Dores de intensidade ligeira a moderada	500 mg/ 4-6h	80-100mg/kg / 8h A partir dos 12 anos
<b>Diclofenac</b>	Cataflam® Flameril® Voltaren® Voltaren Rapid® Fenil-V® Dorcalor® Olfen®	Comprimidos Supositórios Injetável	- Dor e edema pós-cirúrgica; -Inflamação	100-150mg/dia (2 a 3 tomas)	Não recomendado
<b>Ibuprofeno</b>	Arfen® Brufen® Dolocyl® Motrin® Trifene®	Comprimidos Suspensão Oral Supositórios	- Odontalgias - Dor pós-cirúrgica (extração dentária) - Dor associada a inflamação	<u>Inicial:</u> 1200-1400 mg/dia (3 a 4 tomas)  <u>Manutenção:</u> 800-1200mg/dia	20mg/kg/dia (3 a 4 tomas)  A partir dos 6 meses
<b>Naproxeno</b>	Naprozyn® Reuxen®	Comprimidos Saquetas Supositórios	- Controlo da dor pós-extração dentária	250-500mg/ 12h	10-20mg/kg/dia (2 tomas) A partir dos 2 anos
<b>Piroxicam</b>	Brexin® Feldene® Flexar® Flogocan® Reumoxican®	Comprimidos Supositórios Injetável	- Dor pós-cirurgia	20mg/dia (1 toma)	Não recomendado
<b>Nimesulida</b>	Aulin® Donulide® Jabasulide® Nimed® Sulimed®	Comprimidos Supositórios Saquetas	- Dor pós-cirúrgica - Abscesso dentário - Fleimão -Inflamação	200 mg/dia (2 tomas)	200 mg/dia (2 tomas) A partir dos 12 anos
<b>Etodolac</b>	Acudor® Dualgan® Metazin®	Comprimidos	- Dor pós-cirúrgica	400mg/dia (2 tomas)	400mg/dia (2 tomas) A partir dos 15 anos
<b>Cetoprofeno</b>	Ketofene® Profenid®	Comprimidos Supositórios Injetável	- Dor	200mg/dia (2 tomas)	200mg/dia (2 tomas) A partir dos 15 anos



É de realçar que, apenas o ácido acetilsalicílico, o naproxeno e o ibuprofeno são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para uso pediátrico.<sup>9</sup>

Porém, nem todos os AINES apresentam a mesma atividade analgésica, anti-inflamatória e antipirética. Embora quase todos apresentem capacidade analgésica e antipirética, o mesmo não se verifica com a capacidade anti-inflamatória, que varia entre intensa (na indometacina e no piroxicam), moderada (no ibuprofeno e na maioria dos fármacos desta classe) e praticamente inexistente (como é o caso do paracetamol).<sup>1</sup> Assim, frequentemente, observa-se que a dose necessária para se obter o efeito anti-inflamatório é superior à dose necessária para potenciar o efeito antipirético e analgésico.<sup>1,9</sup>

O efeito analgésico dos AINES está relacionado com a inibição da produção das prostaglandinas que são produzidas face a uma agressão tecidual. Esta inibição irá diminuir a sensibilidade dos recetores nódicos aos estímulos dolorosos desencadeados por mediadores da resposta inflamatória local (como a histamina e a bradicinina).<sup>1,19</sup> Assim, os AINES exercem o seu efeito analgésico preferencialmente em situações em que a componente álgica está relacionada com o aumento das prostaglandinas como acontece nas dores de origem muscular, vascular e dentária<sup>1</sup> e, se usados numa dose mais elevada, em dores pós-operatórias, pós-traumáticas e oncológicas, nos seus estádios mais iniciais.<sup>19</sup> Embora a inibição da produção de prostaglandinas a nível periférico seja um conhecido mecanismo antiálgico dos AINES, estes atuam também a nível central.<sup>1</sup> O paracetamol, por exemplo, sendo um fraco inibidor das ciclooxigenases, apresenta eficácia analgésica em dores de intensidade moderada. Este efeito deve-se ao facto de, embora praticamente sem atividade anti-inflamatória, o paracetamol atuar a nível central, por diminuição das prostaglandinas a nível do Sistema Nervoso.<sup>1</sup>

No que respeita ao efeito anti-inflamatório este associa-se ao efeito inibitório sobre as ciclooxigenases e, consequentemente, sobre a síntese das prostaglandinas.<sup>1</sup> Conforme anteriormente referido, as prostaglandinas exercem os seus efeitos em diversos tecidos, intervindo na manutenção do tónus vascular, na cicatrização das feridas, na coagulação sanguínea e nas respostas imunes.<sup>23</sup> Neste seguimento, as prostaglandinas são responsáveis pela vasodilatação e quimiotaxia observada na fase inicial do processo inflamatório.<sup>24</sup> Estas duas ações são responsáveis pelo eritema, pelo edema e rubor característicos do processo inflamatório. É da inibição destes efeitos que surge a ação

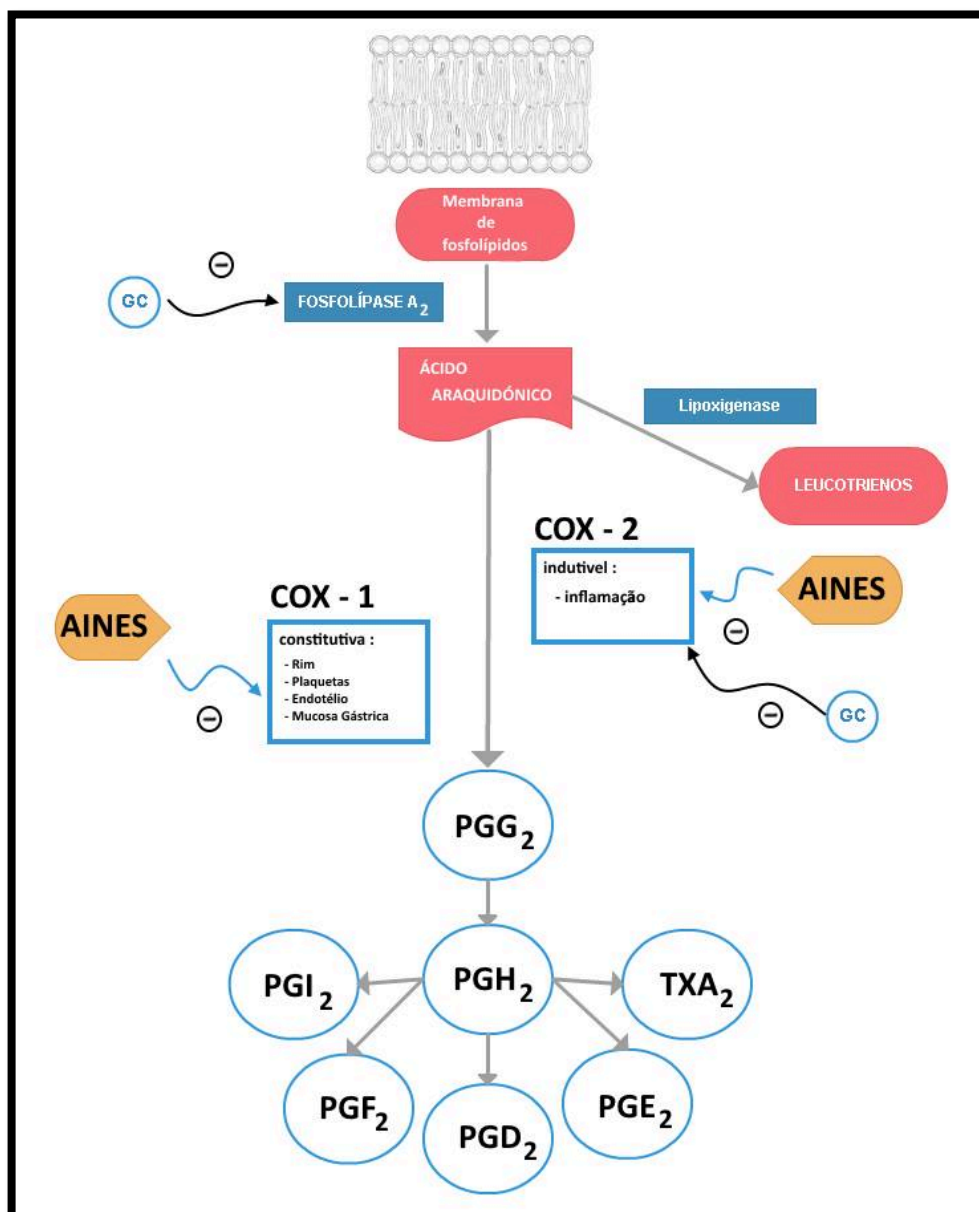
anti-inflamatória dos AINES.<sup>1</sup> No entanto, importa referir que existem diversos mecanismos pelos quais os AINES realizam o seu efeito anti-inflamatório.<sup>1,19</sup> Para além de inibirem a síntese de prostaglandinas, os AINES interferem também na síntese de leucotrienos, em diversas funções dos neutrófilos (células mais abundantes da inflamação) como na sua capacidade de adesão, agregação, fagocitose e quimiotaxia, interferem na produção de radicais livres provenientes da molécula do oxigénio e azoto, na síntese e libertação de mediadores da inflamação, na estabilidade da membrana lisossomal e ainda na atividade da fosfolipase A<sub>2</sub>.<sup>1,19</sup>

O efeito antipirético atribuído aos AINES decorre do impedimento da síntese de prostaglandinas a nível do hipotálamo, principalmente da prostaglandina E, responsável pela elevação da temperatura corporal.<sup>1</sup> A pirexia, desencadeada pela prostaglandina E, trata-se de uma resposta neuroendócrina e autónoma desencadeada por situações como infeções, lesões dos tecidos e inflamação.<sup>19</sup> Este fenómeno permite não só alertar para uma situação anormal no organismo como sendo potencialmente lesiva, como também permite que seja desencadeada toda uma série de mecanismos fisiológicos que visam proteger o organismo.<sup>19</sup> Deste modo, os AINES ao inibirem as prostaglandinas permitem que o organismo ajuste a sua temperatura para valores normais não interferindo contudo, na temperatura normal corporal nem em situações em que a pirexia é devida a excessos de calor ou dificuldades em eliminá-lo.<sup>1</sup>

Estas ações farmacológicas, bem como os seus efeitos indesejáveis, estão intimamente relacionados com o mecanismo pelo o qual estes fármacos atuam, isto é, pela inativação das cicloxigenases o que, por sua vez, levará à diminuição da produção de prostaglandinas, substâncias com ampla distribuição no organismo e envolvidas em vários processos fisiopatológicos no organismo.<sup>1,9,24</sup>

## **5.5 Mecanismo de Ação dos AINES**

A figura I evidencia, esquematicamente, a ação farmacológicas dos AINES e dos Glicocorticoides (GC):<sup>1,11,19, 24</sup>



Embora a maioria dos AINES inibam as duas isoformas da enzima COX existem anti-inflamatórios que inibem de modo mais seletivo cada uma delas.<sup>1,9</sup> Esta seletividade pode ser expressa, através da  $Ic_{50}$  da COX, isto é, a concentração necessária para inativar 50% da atividade da enzima COX, e é traduzida pelo rácio  $Ic_{50}$  COX-2/  $Ic_{50}$  COX-1.<sup>1,23</sup>

Embora estes rácios sejam baseados em estudos realizados *in vitro* podem ser utilizados para prever a seletividade *in vivo* dos diversos AINES.<sup>23</sup>

A tabela III mostra a afinidade relativa para cada uma das enzimas para alguns dos AINES mais comumente prescritos:<sup>1,23</sup>

**AINE \_\_\_\_\_  $I_{c50}$  COX-2/  $I_{c50}$  COX-1**

Ácido Acetilsalicílico.....	166
Piroxicam.....	250
Indometacina.....	60
Ibuprofeno.....	15
Paracetamol.....	7,5
Naproxeno.....	0,6
Diclofenac.....	0,7
Meloxicam.....	0,8
Nimesulida.....	0,1
Celecoxibe.....	0,1
Rofecoxibe.....	0,001

É observável uma seletividade variável para as duas enzimas para cada um dos fármacos descritos, sendo esta característica responsável por consequências no perfil farmacológico.<sup>1</sup> Fármacos como a Nimesulida, o Celecoxibe e o Rofecoxibe apresentam grau de seletividade preferencial para a enzima COX-2. Assim, se na dose terapêutica um fármaco inibir exclusivamente a COX-2, sem interferir na atividade da isoforma 1, designa-se por inibidor específico da COX-2.<sup>23</sup> Deste modo, é possível classificar os AINES em três grupos distintos consoante a sua seletividade enzimática. Os que inibem, praticamente, de igual modo as duas isoformas, sem preferência por uma delas, designam-se por inibidores sem seletividade (de que são exemplos o ibuprofeno, o piroxicam, o naproxeno e o ácido acetilsalicílico), os inibidores seletivos são os que têm preferência para uma das isoformas, maioritariamente a COX-2, (como a nimesulida, o etodolac e o meloxicam) e os inibidores específicos, que inibem de forma quase exclusiva a COX-2 (como o rofecoxibe e etorocoxibe).<sup>18,24</sup>

O perfil farmacológico destes fármacos é determinado não só pelo o grau de seletividade para as duas isoformas, mas também pelo modo como ocorre a inibição da enzima COX.<sup>1</sup> Assim, esta inibição pode ocorrer de modo irreversível, como acontece com o ácido acetilsalicílico, ou de modo competitivo, como ocorre com a maioria dos AINES.<sup>1</sup> Existem ainda interações mais complexas que as últimas referidas, como acontece no caso do Diclofenac em que, numa primeira fase, ocorre inibição competitiva,

estabelecendo-se uma relação reversível mas que, com o tempo, leva a alterações conformacionais na cicloxigenase.<sup>1</sup>

Os AINES são fármacos de carácter ácido fraco, que apresentam rápida absorção, sendo que esta ocorre maioritariamente no estômago e na parte superior do intestino delgado. A metabolização ocorre predominantemente no fígado e a excreção é, essencialmente, renal. Nas crianças, quer a metabolização quer a excreção é mais rápida, o que culmina com a necessidade de administrações mais frequentes.<sup>1,9</sup> Quando entram na corrente sanguínea, os AINES ligam-se em alto grau às proteínas do plasma, apresentando um tempo de semivida plasmática variável. Se a sua semivida é inferior a 6 horas, estes fármacos apresentam-se como tendo curta duração, como é o caso do paracetamol, do ibuprofeno e do diclofenac. Se a sua semivida é superior a 10h apresentam longa duração, como o naproxeno, piroxicam e o rofecoxibe.<sup>1</sup>

Dado o amplo papel desempenhado pelas prostaglandinas na fisiologia humana, é de esperar que, através da supressão sistémica das mesmas pela inibição das cicloxigenases, ocorram efeitos indesejáveis.<sup>23</sup> Os efeitos indesejáveis observados nos AINES são devidos fundamentalmente a três mecanismos, sendo eles associados à supressão da síntese das prostaglandinas, devido ao carácter ácido da maioria destes fármacos e ainda devido aos efeitos idiossincráticos de cada um deles.<sup>1</sup>

Estes eventos indesejados manifestam-se predominantemente a nível gastrointestinal, cardiovascular, renal, cutâneo, hematológico e na função plaquetária.<sup>1,11,19,23</sup>

No que respeita aos efeitos indesejáveis no trato gastrointestinal estes assumem-se como os mais frequentemente observados e incluem reações como dispepsia, diarreia, vómitos, náuseas e ainda obstipação.<sup>1,20</sup> Com o uso crónico, podem desenvolver-se úlceras no estômago e duodeno, esofagite, azia e estenoses no esófago.<sup>20</sup> De facto, a inibição da produção de prostaglandinas acarreta a nível gastrointestinal a diminuição da produção de muco protetor, a diminuição da secreção de bicarbonato, do fluxo sanguíneo da mucosa e ainda da proliferação epitelial.<sup>25</sup> Sendo a COX-1 a enzima responsável pela produção destas prostaglandinas, os inibidores com preferência para a COX-2 apresentam uma menor incidência de efeitos gastrointestinais indesejáveis.<sup>1</sup> Contudo, a idade avançada, a dose administrada (quanto maior, maior probabilidade), a história de úlceras, o uso concomitante dos AINES com outros fármacos da mesma classe, com corticosteróides ou com anticoagulantes atuam como fatores coadjuvantes para a

ocorrência destes efeitos indesejáveis.<sup>25,26</sup> Além dos efeitos provocados pela inibição das prostaglandinas, também o carácter ácido dos AINES está implicado nos efeitos adversos observados no sistema digestivo já que as substâncias ácidas ao acumularem-se intracelularmente em locais onde o pH é mais baixo (mucosa gástrica) provocam efeito tóxico direto.<sup>1</sup> Todavia, existem formas de minorar o risco de complicações gastrointestinais, como a utilização alternativa de outros fármacos como o paracetamol ou a prescrição da dose efetiva mais baixa do AINE em questão pois o risco é dependente da dose administrada.<sup>26</sup>

A nível renal, os efeitos da inibição das prostaglandinas traduzem-se na diminuição da perfusão renal e na retenção de água, potássio e sódio, contribuindo globalmente para a diminuição da função dos rins.<sup>1,19</sup> Estes efeitos não se observam normalmente em indivíduos saudáveis<sup>19</sup> todavia, em pacientes com susceptibilidade (com insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, doentes cirróticos e idosos) e com o uso prolongado vêm aumentada a probabilidade da sua ocorrência.<sup>1,11</sup> Dado que a COX-2 também é expressa no rim, os inibidores com seletividade para esta enzima afetam também a função renal.<sup>1</sup>

As reações cutâneas mais comuns incluem fotossensibilidade, eritema multiforme e urticária.<sup>11</sup>

Já a nível cardiovascular, principalmente devido aos inibidores específicos para a COX-2, existe risco acrescido de enfarte agudo do miocárdio e de acidente vascular cerebral (AVC).<sup>27</sup> De facto, a maior seletividade dos fármacos para a COX-2 parece determinar maior risco de ocorrência de eventos cardiovasculares enquanto que, se esta seletividade for para a COX-1, parece aumentar o risco de efeitos gastrointestinais.<sup>27</sup> Estes fármacos devem, portanto, ser prescritos com precaução em pacientes com risco para eventos cardiovasculares como os diabéticos, os hipertensos e com hiperlipemia sendo, contudo, contraindicados em pacientes com história de doenças isquémicas, de AVC ou insuficiência cardíaca e mesmo os portadores do fator V de Leiden.<sup>27,28</sup>

Além disto, os AINES podem ainda interferir na tensão arterial, apresentando como efeito adverso o seu aumento.<sup>28</sup> Este efeito é particularmente evidente para doses elevadas de AINES e de AAS e é devido aos potenciais efeitos antagonistas destes sobre os anti-hipertensores, devendo ser administrados com precaução em pacientes com este tipo de medicação.<sup>28</sup>

Embora em probabilidade muito reduzida, a nível hematológico, por inibição da COX-2, pode ocorrer agranulocitose, anemia hemolítica e neutropenia, efeitos graves que importam realçar.<sup>11,19</sup>

No âmbito dos efeitos adversos, existem ainda as reações de hipersensibilidade provocadas pelos AINES, sendo estes os fármacos mais frequentemente envolvidos neste tipo de reações.<sup>29</sup> Estas reações manifestam-se maioritariamente a nível respiratório causando rinite, sinusite e asma brônquica e a nível cutâneo provocando angioedema e urticária.<sup>29,30</sup> A hipersensibilidade, consoante o mecanismo que lhe está subjacente, pode ser classificada como dependente ou não dependente do sistema imunológico. As reações não imunes são as mais comuns e dependem do mecanismo da ação dos AINES por inibição da COX-1. Já os efeitos imunes são dependentes de componentes humorais, como a imunoglobulina E ou pelas células-T, e estão relacionados com o mimetismo do reconhecimento antigénico.<sup>29</sup> Clinicamente, em pacientes com patologia respiratória subjacente e que sofram de urticária idiopática está desaconselhada toda a classe dos AINES convencionais podendo no entanto, os inibidores seletivos da COX-2, como o celecoxib, serem administrados de forma segura.<sup>30</sup> Se, por outro lado, pacientes sem patologia subjacente desenvolvem reações respiratórias e cutâneas após administração de AINES, deve ser recomendado outro AINE de outra família química (ver tabela I) ou mesmo evitar qualquer AINE prescrevendo, em alternativa, paracetamol.<sup>30</sup>

No que respeita às interações farmacológicas estas têm subjacente diversos mecanismos pelos quais os fármacos interagem entre si, designadamente a nível farmacocinético, pela capacidade de um determinado fármaco alterar a farmacocinética do outro (afetando qualquer das suas etapas: absorção, distribuição, biotransformação e excreção) e ainda relacionado com o seu índice terapêutico, traduzido pelo rácio entre a sua dose letal média e sua dose média eficaz.<sup>31</sup> Relativamente aos AINES estes interagem com diversas substâncias como o etanol, o metotrexato, anti-hipertensores, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, lítio e com anticoagulantes, antiagregantes e antidiabéticos orais.<sup>31,32,33</sup>

O etanol combinado com AINES aumenta o risco de sangramento e perda de sangue nas fezes associado a úlceras e erosões gastro-duodenais.<sup>31,32</sup> De facto, o etanol estimula a produção de ácido pelo estômago o que, associado ao efeito nocivo a nível gastrointestinal dos AINES, culmina com um agravamento das lesões observadas no sistema digestivo e aumento global da toxicidade neste sistema.<sup>31,32</sup> Este efeito é mais



pronunciado nos inibidores não seletivos recomendando-se, no caso da aspirina, uma diferença de 12h entre o consumo dos mesmos.<sup>31</sup>

O metotrexato trata-se de um medicamento imunossupressor e antineoplásico, que atua pela inibição do ácido fólico, importante substância na síntese de DNA e RNA celulares, que é utilizado no tratamento da artrite reumatóide, da psoríase e do cancro.<sup>19</sup> Apresenta baixo índice terapêutico e, quando administrado em doses elevadas, pode desencadear neutropenia, trombocitopenia e falência renal.<sup>31</sup> Quando ministrado concomitantemente com AINES, estes diminuem o *clearance* renal do metotrexato, por diminuição da perfusão renal (que é dependente das prostaglandinas) provocando maior risco de ocorrência dos efeitos adversos do metotrexato, bem como o aumento da toxicidade renal e gastrointestinal.<sup>31,32</sup> Assim, em pacientes medicados com metotrexato está desaconselhado o uso de qualquer AINE (especialmente o naproxeno, o ibuprofeno e o flurbiprofeno), nomeadamente em pacientes que recebem doses elevadas para o tratamento de cancro.<sup>32</sup>

Os AINES interagem também com os quatro grandes grupos farmacológicos de anti-hipertensores, nomeadamente os beta-bloqueadores, os diuréticos, os Inibidores da conversão da angiotensina (IECAS) e os antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina.<sup>32</sup> A interação farmacológica relaciona-se com a inibição do efeito das prostaglandinas renais na manutenção da homeostase renal. Dado que ambas as isoformas da cicloxigenase coexistem no rim praticamente todas as classes de AINES interagem com os anti-hipertensores.<sup>31</sup> Os efeitos observados são a hipercalémia, nefrotoxicidade e ainda insuficiência renal.<sup>33</sup> Assim, aquando da prescrição de AINES a pacientes que executem medicação anti-hipertensora é importante não exceder os 5 dias, de modo a evitar possíveis efeitos adversos decorrentes do uso concomitante com os anti-inflamatórios.<sup>31,32</sup>

O lítio apresenta-se com um antipsicótico de baixo índice terapêutico, frequentemente administrado no tratamento da doença bipolar.<sup>32,34</sup> Quando administrado em doses elevadas pode cursar com poliúria, náuseas, vômitos, tremores e diarreia que, em última instância, podem levar ao coma e à morte.<sup>32</sup> Estes efeitos ocorrem com mais frequência em indivíduos com função renal diminuída.<sup>34</sup> O lítio tem excreção predominantemente renal. Assim, os AINES aumentam a concentração de lítio plasmática por aumento da reabsorção deste, sendo a indometacina o que apresenta maior interação.<sup>32</sup> Desta forma, é preferível que a administração de AINES ocorra por períodos



curtos quando usada em concomitância com o lítio, sendo recomendado a monitorização plasmática desta substância de modo a ajustar a sua dose.<sup>32</sup>

Já os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, onde se incluem a Fluoxetina (Prozac®) e a Sertralina (Zoloft®), utilizados no tratamento da depressão e de outras síndromes afetivas, apresentam como efeitos adversos episódios hemorrágicos como a epistaxis e hematomas, podendo atingir mais gravemente, sangramentos a nível gastrointestinal.<sup>31</sup> Os efeitos observados no trato digestivo são 10 vezes superiores quando a sua administração é simultânea aos AINES. Estes efeitos são devidos ao bloqueio da recaptação da serotonina nas plaquetas, alterando a função hemostática.<sup>35</sup> De facto, em Cirurgia Oral, existem relatos de aumento do sangramento pós-operatório em pacientes medicados com estes fármacos.<sup>31</sup> Assim, de modo a suplantar estes efeitos, recomenda-se que o uso de AINES seja realizado durante um período curto, em doses reduzidas, ou mesmo, caso se pretenda efeito analgésico, o uso de paracetamol. Porém, caso se pretenda a utilização clínica dos AINES, estes devem ser preferencialmente específicos para a COX-2, dado que estes fármacos parecem ter menores efeitos a nível gastrointestinal. Além disso, no tratamento de situações crónicas como a dor orofacial em pacientes medicados com estes antidepressivos é desaconselhado o uso desta combinação de fármacos.<sup>35</sup>

Os antiagregantes plaquetários como o Clopidogrel, o Dipyridamol e a Ticlopidina bem como os anticoagulantes, como a Varfarina e o Dicumarol, em uso simultâneo com os AINES, aumentam a probabilidade da ocorrência de eventos hemorrágicos gastrointestinais<sup>32</sup> por diminuição da coagulação sanguínea potenciada pela inibição da agregação das plaquetas pelos AINES.<sup>1</sup> Além disso, também a Aspirina, quando usada para efeito cardioprotetor (entre 75-325mg/ dia)<sup>31</sup> interfere com a administração de outros AINES, pois como ambos atuam a nível plaquetário, o efeito antiagregante da Aspirina pode ser diminuído.<sup>31</sup>

Embora não existam normalmente efeitos adversos associados ao uso de AINES e anti-diabéticos orais, foram reportados casos de hipoglicémia associados ao ibuprofeno e à indometacina.<sup>33</sup>

Mais recentemente, e dado o crescente uso de substâncias alternativas com atividade terapêutica, importa referir que a Ginkgo Biloba e o Dong Quai têm efeitos a nível da agregação plaquetária, podendo esta ação ser potenciada aquando da administração em simultâneo com AINES.<sup>32</sup>

Durante a gravidez, o uso de AINES não é recomendado.<sup>1,36</sup> Quando administrados à grávida, os AINES têm a capacidade de atravessar a barreira placentária, causando efeitos indesejáveis ao feto. Estes efeitos nocivos dependem de fatores inerentes não só ao fármaco, como o seu tipo, a sua dose e o tempo em que estes são administrados, como também de fatores inerentes à própria grávida, como o período da gestação aquando da administração do AINE.<sup>36</sup> Assim, quando administrados numa fase precoce da gravidez existe risco aumentado de malformações (a nível cerebral, pulmonar e cardiovascular) e aborto espontâneo.<sup>28</sup> Por outro lado, se administrados numa fase terminal da gestação (a partir das 30 semanas), ocorre a possibilidade de hipertensão pulmonar persistente na criança devido ao encerramento precoce do canal arterial do útero e ainda a possibilidade de prolongamento do trabalho de parto.<sup>1,36</sup> Os efeitos adversos verificados estão diretamente relacionados com a inibição da produção de prostanóides pelos AINES.<sup>36</sup> Como alternativa, para o tratamento de sintomatologia dolorosa na grávida, recomenda-se o uso de paracetamol.<sup>1</sup>

## **5.6 AINES e Medicina Dentária**

Em Medicina Dentária, o controlo da dor e da inflamação revela características singulares.<sup>4</sup> De facto, a dor, para além de revelar uma lesão tecidular, apresenta-se também como um obstáculo à realização de certos procedimentos dentários, atrasando muitas vezes a reparação tecidular.<sup>4</sup>

O fenómeno algíco apresenta-se como o sintoma mais comum no pós-operatório médico-dentário o que, muitas vezes associado ao seu controlo deficiente, contribui para o aumento da ansiedade e apreensão por parte dos pacientes em relação aos procedimentos dentários, podendo afetar eventuais consultas futuras.<sup>4,33</sup>

Com o aumento da esperança média de vida assiste-se ao aumento da população geriátrica que é alvo dos cuidados médico-dentários.<sup>31</sup> Se, anteriormente, a maioria dos pacientes eram total ou parcialmente edêntulos, hoje em dia, além de se ter vindo a verificar a diminuição do edentulismo, sempre que esta situação ocorre, os pacientes têm vindo a requerer procedimentos mais complexos (a nível periodontal, implantar e restaurador) o que implica um adequado tratamento farmacológico (com analgésicos, anti-inflamatórios, antibióticos e ansiolíticos).<sup>31</sup> Assim, o profundo conhecimento dos mecanismos de ação, indicações, contra-indicações e efeitos adversos dos AINES é de

suma importância dado que todos estes aspetos influenciam nas decisões clínicas tomadas.<sup>33</sup>

### **5.6.1 AINES e o Tratamento Periodontal**

Tem sido estudada a eficácia de procedimentos não cirúrgicos como elementos coadjuvantes no tratamento da doença periodontal, entre os quais o uso de fármacos como os AINES.<sup>14,21,31,37</sup> É conhecida a relação existente entre os mediadores pró-inflamatórios, como as prostaglandinas (principalmente a PGE<sub>2</sub>) e o processo de reabsorção óssea, evidente na periodontite crónica.<sup>14,21,37</sup> Sendo os AINES inibidores da produção de prostanóides, a utilização destes como coadjuvantes assenta na modulação da resposta inflamatória subjacente à instalação e progressão da doença periodontal<sup>14</sup>, sendo também esta utilização sugerida para as periimplantites<sup>21</sup>. Nestes estudos, averiguou-se que, administrando AINES quer por via sistémica, quer por via tópica, se verificou uma diminuição da progressão da doença periodontal, traduzida pela diminuição da perda de aderência clínica e diminuição da perda óssea, importando referir que estes achados foram mais significativos quando associados a um rigoroso controlo da placa bacteriana.<sup>37,38</sup> Quer os inibidores não seletivos quer os específicos para a COX-2 revelaram-se eficazes, contudo, dados os sérios efeitos adversos dos coxibes, o seu uso não é aconselhado com este fim.<sup>21</sup> Todavia, os resultados não se revelaram estatisticamente significativos quando comparados com os grupos de controlo,<sup>37,38</sup> existindo ainda a necessidade de clarificar o papel dos AINES no tratamento periodontal e a sua influência na reabsorção óssea.<sup>38</sup>

### **5.6.2 AINES e Ortodontia**

O movimento ortodôntico, provocado por forças aplicadas aos dentes, provoca o seu deslocamento por meio do processo simultâneo de reabsorção e aposição óssea.<sup>39</sup> Este movimento dentário causa inflamação nos tecidos periodontais e na polpa dos dentes envolvidos, estando este fenómeno associado, a maioria das vezes, a dor.<sup>40</sup> O pico de dor é sentido normalmente nas primeiras 24 horas após a aplicação das forças ortodônticas e atinge gradualmente níveis mais baixos nos 7 dias subsequentes.<sup>40</sup> Quando administrados AINES para o controlo da dor ortodôntica verifica-se a diminuição do componente inflamatório associado.<sup>32,33</sup> Contudo, simultaneamente a este efeito, verifica-

se não só a diminuição da taxa de movimento dentário possível após o uso destes fármacos, como também a possibilidade de reabsorção radicular dos dentes envolvidos, o que limita a eficácia do tratamento ortodôntico.<sup>39,40</sup> Assim, é preferível que seja utilizado o paracetamol como fármaco padrão para o controlo da dor neste tipo de procedimentos dentários.<sup>39,40</sup>

### 5.6.3 AINES e Cirurgia Oral

A realização de procedimentos cirúrgicos em Cirurgia Oral está normalmente associada a fenómenos inflamatórios, com dor, edema e por vezes, limitação da abertura da boca.<sup>14,40</sup> A dor pós-cirúrgica atinge o seu pico normalmente 12 horas após a intervenção, enquanto que o edema e a limitação da abertura da boca só se desenvolvem, por norma, nos 3 a 5 dias subsequentes.<sup>41</sup>

Numa cirurgia simples, em que o dente se encontra erupcionado, a administração quer de ibuprofeno 400mg, 3 vezes por dia, durante 3 dias, quer a de ibuprofeno 600mg, 4 vezes por dia, durante 2 dias, revelou ser eficaz na redução do edema subsequente ao procedimento cirúrgico, em comparação com o grupo de controlo,<sup>14</sup> não existindo comparativamente vantagem na administração de um coxibe.<sup>40</sup>

No caso de um dente incluso, a dor experienciada tem intensidade entre moderada a severa, dado que a ele está associado um processo inflamatório mais exacerbado, o que culmina com uma maior necessidade de prescrição de fármacos.<sup>41</sup> Assim, para esta situação, a administração de AINES como o diclofenac, o naproxeno e o etodolac apresentam a mesma eficácia no controlo da dor e do trismo subsequente.<sup>42</sup> Contudo, o uso de diclofenac revelou-se mais eficaz na redução do edema pós-operatório.<sup>42,43</sup>

Conforme referido, os AINES podem interferir na coagulação sanguínea.<sup>1,31,32</sup> Este aspecto reveste-se de particular relevância em Cirurgia Oral na medida em que pode verificar-se não só um incremento do tempo hemorrágico, como também o aumento da probabilidade destes fenómenos ocorrerem durante e após os procedimentos cirúrgicos.<sup>1,43,44</sup> Os efeitos hemorrágicos observados devem-se à inibição preferencial da produção de TXA<sub>2</sub>, um forte agregante antiplaquetário, pelos AINES e AAS.<sup>43</sup> Para além dos AINES e do AAS, existem diversos fármacos que promovem este efeito antiagregante.<sup>43</sup> No que respeita aos AINES e ao AAS, e consoante a história clínica dos pacientes, tem sido sugerido a sua descontinuação no período pré-operatório de modo a

limitar os efeitos hemorrágicos nocivos.<sup>43,44</sup> Assim, embora os AINES possam aumentar o período hemorrágico, não há necessidade de descontinuar o seu uso antes de uma cirurgia, dado que o tempo hemorrágico, embora aumentado, se encontra dentro dos parâmetros normais.<sup>44</sup> Contudo, se o paciente apresentar patologias que interfiram na hemostasia (como anomalias nas plaquetas e coagulopatias congénitas ou adquiridas), recomenda-se a paragem da toma de AINES entre 2 a 3 dias antes do procedimento cirúrgico-dentário.<sup>44</sup> No caso dos coxibes, como estes não interferem na coagulação sanguínea, não há necessidade de descontinuar o seu uso antes de um procedimento cirúrgico.<sup>44</sup>

No que respeita ao AAS e contrariamente aos AINES, o AAS tem a capacidade de provocar o aumento significativo e importante do tempo hemorrágico.<sup>44</sup> Assim, se o paciente não apresentar patologias hemorrágicas, não é necessário descontinuar o seu uso, sendo suficientes a aplicação de medidas hemostáticas locais.<sup>44</sup> Se, por outro lado, apresentar patologias hemorrágicas e, consoante supervisão médica, poder suspender o uso de AAS entre 7 a 10 dias antes da cirurgia, a sua descontinuação por esse período de tempo está indicada, sendo o seu uso retomado no dia seguinte à cirurgia.<sup>44</sup>

Os AINES podem ainda ser utilizados como coadjuvantes no tratamento de pericoronarites.<sup>45</sup> Além de medidas locais para a redução da dor e do edema, como o bochecho com água morna salina e a irrigação da zona afetada com clorexidina a 0,05%, o uso de AINES pode ser eficaz como medida sistémica para a redução da sintomatologia associada, a par do uso de antibioticoterapia. Após debelada a infeção, procede-se à extração do dente incluso em questão.<sup>45</sup>

#### **5.6.4 AINES e Dor Orofacial Crónica**

A dor orofacial apresenta-se com um conjunto de condições debilitantes que integram a cabeça, a face e o pescoço, constituindo um desafio para os clínicos, na medida em que a etiologia desta pode surgir de diversos locais.<sup>46</sup> A farmacoterapia apresenta-se como uma alternativa ao tratamento abrangente destes distúrbios, onde estão incluídos os AINES.<sup>46</sup> Contudo, o seu uso deve ser precedido de uma criteriosa análise da situação, na medida em que, com o uso crónico destes fármacos, não só se verificam diversos efeitos indesejáveis a nível gastrointestinal e renal, como também pode originar o desenvolvimento de tolerância.<sup>14</sup> Assim, se após administrados AINES para o

tratamento desta condição não se verificarem efeitos nos 7-10 dias seguintes à sua administração o uso destes deve ser descontinuado.<sup>14</sup>

#### **5.6.5 AINES e Endodontia**

Decorrente do tratamento endodôntico realizado em Medicina Dentária, e embora encarado um procedimento cirúrgico, podem ser necessários coadjuvantes farmacológicos, decorrentes de reações inflamatórias, traduzidas por dor e infeção.<sup>47</sup> De entre os fármacos que podem ser utilizados nestas situações (antibióticos, ansiolíticos, analgésicos) os AINES são os mais comumente prescritos, sendo particularmente eficazes no tratamento de patologias pulpares e após pulpectomias.<sup>47</sup> Na patologia pulpar, se esta se revelar de origem traumática, assume-se que há ausência de microrganismos sendo a prescrição de AINES (como o ibuprofeno e meloxicam) ideal nesta situação. Caso seja de origem bacteriana é conveniente a associar ao AINE um antibiótico.<sup>47</sup>

No que respeita às pulpectomias, especificamente às necropulpectomias, é recomendado o uso de AINES 24/48h após a remoção do conteúdo séptico do canal, pois limita os sintomas da fase aguda da inflamação.<sup>47</sup>

## **6. Conclusão**

Os AINES apresentam-se como uma classe bastante heterogénea de fármacos com diferentes famílias químicas e com diferentes capacidades terapêuticas. Podem ser prescritos na generalidade das patologias com base inflamatória ou com componente álgico sendo, contudo, necessária especial atenção em grávidas, em mulheres em período de amamentação, hipertensos e idosos.

Por estarem frequentemente associados a reações de hipersensibilidade e por apresentarem bastantes interações farmacológicas e efeitos adversos, o seu uso apenas deve ser implementado após cuidada e criteriosa análise não só da situação clínica do paciente (analisando a sua história clínica e farmacológica) como também da etiologia e características do processo patológico/doloroso vigente.

Em Medicina Dentária podem ser utilizados em diversas áreas clínicas comuns da prática diária como na Periodontologia, na Endodontia e na Cirurgia Oral sendo úteis na minimização da generalidade das odontalgias e no controlo da dor e edema pós-cirúrgicos. Além disto, apresentam ainda comprovada eficácia no tratamento coadjuvante da dor orofacial crónica.

Contudo, particularmente na área da Periodontologia, os efeitos dos AINES no tratamento da perda óssea provocada pela Periodontite não apresentam resultados congruentes, sendo ainda necessário elucidar qual o papel dos AINES sobre o tecido ósseo.

Em suma, o aprofundado conhecimento dos esquemas posológicos, dos mecanismos de ação bem como dos efeitos adversos, contra-indicações e interações farmacológicas é a chave para um correto tratamento clínico, sendo a pedra-angular do sucesso terapêutico.

## **7. Bibliografia**

- 1- Fernandes MH. Farmacologia e Terapêutica em Medicina Dentária. Medisa. Porto, 2006
- 2- Boursinos LA, Karachalios T, Poultides L, Malizos. Do steroids, conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective Cox-2 inhibitors adversely affect fracture healing? J Musculoskelet Neuronal Interact 2009; 9(1):44-52
- 3- Kummer CL, Coelho TCRB. Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. Rev Bras Anesthesiol 2002; 52: 4: 498-512
- 4- Dionne RA, Berthold CW. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. Crit Rev Oral Biol Med 2001; 12(4): 315-330
- 5- Pountos I, Georgouli T, Calori GM, Giannoudis PV. Do Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect Bone Healing? A Critical Analysis. The Cientific World Journal 2012
- 6- Kumar V, Abbas AK, Fausto N; Mitchell RN. Robbins patologia básica. 8. ed. Elsevier, 2005
- 7- Henry O, Rodert C. Inflammation - A Review of the Process. Quintessence Publishing. 1989. 3<sup>rd</sup> Ed.
- 8- Kummer CL, Coelho TC. Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. Rev Bras Anesthesiol 2002, 52: 4: 498-512
- 9- Hilário MO, Terreri MT, Len CA- Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da cicloxigenase 2. J Pediatr (Rio J). 2006; 82 (5 Supl): S206-12.
- 10- Neder AC. Farmacoterapia para Cirurgiões Dentistas. 7ª Edição: Artes Médicas, 1979. Cap 6 p. 161-163
- 11- Carvalho WA, Carvalho RD, Rios-Santos F. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxigenase-2: Avanços Terapêuticos. Rev Bras Anesthesiol 2004; 54: 3: 448-464
- 12- Dale, MM, Rang HP, Dale MM. Rang & Dale's pharmacology. 2007 Edinburgh: Churchill Livingstone Cap. 12, Pp. 139-149
- 13- Hargreaves K, Abbott P. Drugs for pain management in dentistry. Aust Dent J 2005; Suppl 2:S14-S22



- 14- Dionne RA, Berthold CW. Therapeutic uses of Non-Steroidal Anti-inflammatory drugs in dentistry, 2001. Crit Rev Oral Biol Med. 12(4): 315-330
- 15- Eliav E. Pain and Dentistry. Quintessence International 2009. 40(7) p.531
- 16- Esplunges J, Morcillo EJ, Andrés-Trelles F. Farmacología en Clínica Dental. J.R Prous Editores, 1993. Cap 9-10 p.131-179
- 17- Luengo MB. Uma Revisão Histórica dos Principais acontecimentos da imunologia e da farmacologia na busca do entendimento e tratamento das doenças inflamatórias. Revista Eletrônica de Farmácia 2005. vol 2 (2), 64-72
- 18- Andrade ED. Terapêutica Medicamentosa em Odontologia. Artes Médicas 2014
- 19- Florez J, Armijo JA, Villa AM. Farmacología humana. Masson, S.A. 3ª Ed. Cap 22 pp 355-381
- 20- Yip S, Benavente O. Antiplatelet Agents for Stroke Prevention. Neurotherapeutics 2011. 8(3):475-487
- 21- Fracon RN, Teófilo JM, Satin RB, Lamano T. Prostaglandins and bone: potencial risks and benefits related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical dentistry. J Oral Scienc 2008. 50 (3): 247-252
- 22- Índice Nacional Terapêutico. Tupam Editores SA. 2014 -1º Semestre
- 23- Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van de Putte LB, Lipsky PE. Cyclooxygenase in biology and disease. The FASEB Journal 1998. Vol 12 pp 1063-1073.
- 24- Rao PN, Knaus EE. Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. J Pharm Pharmaceut Sci. 2008. 11 (2): 81s-110s
- 25- Wolfe MM, Lichtenstein DR. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory drugs. The New England Journal of Medicine 2003. 340(24) 1888-1897
- 26- Hawkey C. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Gastropathy. Gastroenterology 2000; 119: 521-535
- 27- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological Basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J. Clin. Invest 2006. 116: 4-15

- 28-** Roda PR, Bagán JV, Soriano YJ, Romero LG. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice. A review. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2007. 12:E10-18
- 29-** Ortega N, Doña I, Moreno E, Audicana MT, Barasona MJ, Berges-Gimenos MP, Blanca-Lopez N, Lobera T, Padial A, Rosado A, Torres MJ. Practical Guidelines for Diagnosing Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 4 (5): 308-323
- 30-** Becker DE. Drug Allergies and Implications for Dental Practice. *Anesth Prog* 2013. 60: 188-197
- 31-** Hersh EV, Moore PA. Adverse Drug interactions in dentistry. *Periodontology* 2000. 46: 109-142
- 32-** Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Guirado JL. Pharmacological interactions of anti-inflammatory-analgesics in odontology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009 14(2): E81-89
- 33-** Ong CF, Seymour RA. An evidence-based update of the use of analgesics in dentistry. *Periodontol* 2000. 2008 46: 143-164
- 34-** Hassan S, Khalid F, Alirhayim Z, Amer S. Case Report - Lithium Toxicity in the Setting of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Medications. *Case Report in Nephrology* 2013.
- 35-** Jong JC, Berg PB, Tobi H, Berg LT. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *J Clin Pharmacol* 2003. 55: 591-595
- 36-** Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin Pilloni MD and Fanos V. Use of Non-steroidal Anti-inflammatory drugs in pregnancy: Impact on the Fetus and Newborn. *Curr Drug Metab.* 2012 May 1;13(4):474-90.
- 37-** Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal Host modulation with antiproteinase, Anti-Inflammatory and Bone-Sparing Agents. A Systematic Review. *Ann Periodontol* 2003. 8(1): 12-37
- 38-** Howell TH, Williams RC. Nonsteroidal Antiinflammatory drugs as Inhibitors of periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol and Med* 1993 4(2): 177-196
- 39-** Kransky M, Zadurska M, Cessak G, Fiedor P. Analysis of the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on teeth and oral tissues during orthodontic treatment. Report Based on Literature Review. *Drug Research* 2013. 7(3): 573-577

- 40-** Calvo AM, Sakai VT, Modena KC, Colombini BL, Gallina MC, Dionisio TJ, LAuris JR, Santos CF. Comparison of the efficacy of Eterocoxib and Ibuprofen in Pain and trismus control after lower third molar removal. *Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo* 2006. 18 (1) 29-36
- 41-** Gabrielli MA, Hochuli-Vieira E, Pereira-Filho VA, Gabrielli MF, Souza RF, Primo BT, Kluppel LE. Estudo comparativo sobre a eficácia de duas drogas de ação anti-inflamatória (etoricoxib e Diclofenaco) após exodontia de terceiros molares inferiores inclusos. *Rev Cir Traumatol Buco-Max-Fac* 12 (3): 93-100
- 42-** Akbulut N, Ustuner E, Atakan C, Çolok G. Comparison of the effect of naproxen, etodolac and diclofenac on postoperative sequels following third molar surgery: a randomized, double-blind, crossover study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014. 19 (2): 149-156
- 43-** Ong KS, Seymour RA. Maximizing the Safety of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use for Posoperative Dental Pain: An Evidence-based Approach. *Anesth Prog* 2003. 50:62-74
- 44-** Daniel NG, Goulet J, Bergeron M, Paquin R, Landry PE. Antiplatelet: Is There a Surgical Risk?. *J Can Dent Assoc* 2002. 68(11): 683-687
- 45-** Escoda CG, Aytés LB. Tratado de Cirurgia Bucal – Tomo 1. Ediciones Ergón, 2004.
- 46-** Romero-Reys M, Uyanik JM. Orofacial pain management: current perspectives. *J Pain Res* 2014. 7: 99-115
- 47-** Silva NM, Neto DA. Systemic medication applied to endodontic treatment: a literature review. *RSBO* 2014 11(3): 293-302

# ANEXOS

---

# ANEXO 1

---

"Utilização dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINES) em Medicina Dentária: Indicações, Contra-Indicações e Efeitos Adversos"

**DECLARAÇÃO**  
**Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica**

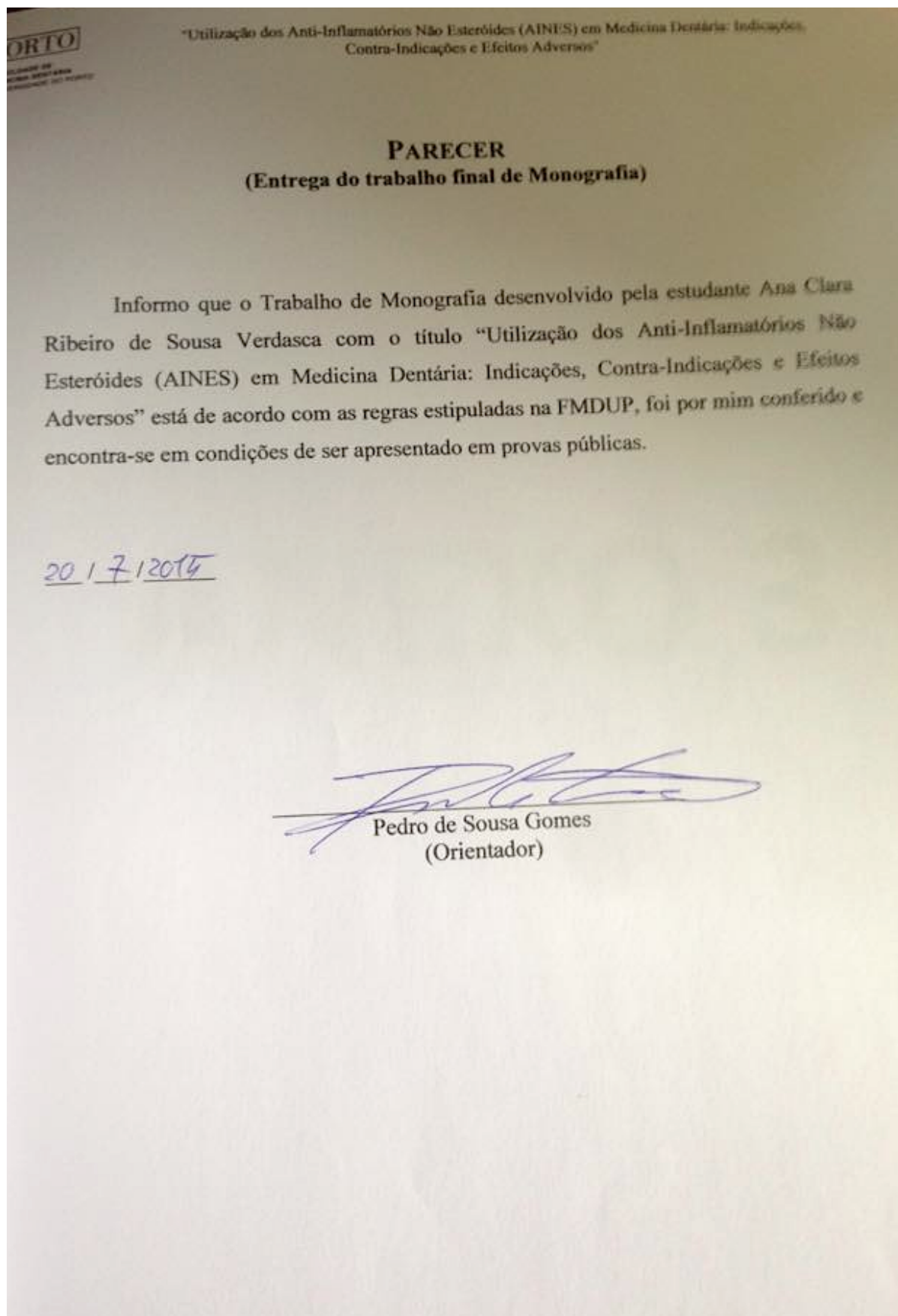
Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no Mestrado Integrado em Medicina Dentária, da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

20/07/2015

Ana Clara Verdasca  
(Ana Clara Verdasca)

# ANEXO 2

---





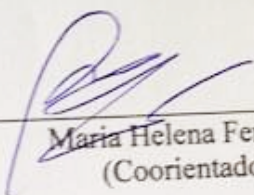
# ANEXO 3

---

**PARECER**  
**(Entrega do trabalho final de Monografia)**

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pela estudante Ana Clara Ribeiro de Sousa Verdasca com o título "Utilização dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINES) em Medicina Dentária: Indicações, Contra-Indicações e Efeitos Adversos" está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

20/7/2015

  
\_\_\_\_\_  
Maria Helena Fernandes  
(Coorientadora)